

Glutaric Aciduria Type 1 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

송준영 · 김철민 · 신영림 · 유한욱

A Case of Glutaric Aciduria Type 1

Joon Young Song, M.D., Cheol Min Kim, M.D.
Young Lim Shin, M.D. and Han Wook Yoo, M.D.

*Department of Pediatrics, Asan Medical Center, College of Medicine,
Ulsan University, Seoul, Korea*

Glutaric aciduria(type 1) is characterized clinically by progressive dystonia and dyskinesia in childhood, pathologically by degeneration of caudate and putamen, biochemically by tissue deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase(GCDH), and is transmitted as an autosomal recessive traits. Mutations of the GCDH gene on chromosome 19 have been implicated in the causation of glutaric aciduria(type 1). Macrocephaly in infancy and crossing of percentiles for head circumference are real clues to early diagnosis. Acute neuroregression of dystonia following an initial phase of normal or almost normal development is a common mode of presentation, at times preceded by seizures. We experienced a case of glutaric aciduria(type 1) in a 13-month old girl. She was admitted due to development delay and choreoasthetoid movememt that developed after generalized tonic-clonic type seizures. She was diagnosed as having glutaric aciduria(type 1) based on brain MRI and urine organic acid analysis finding. (**J Korean Pediatr Soc 2002;45:1279-1283**)

Key Words : Glutaric aciduria type 1, Macrocephaly, Neuroregression

서 론

Glutaric aciduria는 Goodman 등에 의해 처음으로 기술되어진 질환으로 만성적 대사성 산증, 출생시 대두증, 후궁반장, 근연축, 운동이상증을 특징으로 하는 뇌신경계의 퇴행성 질환이다¹⁾. 본질환의 유병률은 3만 명당 1명 정도로 결코 드문 병이 아니나 급성뇌증으로 발현될 당시에도 여러 검사상에서 진단에 특이한 소견이 없는 경우가 많아서 진단상의 어려움이 많고 또한 본 질환에 대한 인지부족 등의 이유로 매우 희귀한 질환으로 여겨져 왔다. 본 질환은 상염색체 열성유전으

로 유전되며 조직 내의 glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH)의 부족에 의해 발생하는 것으로 알려졌다.

이에 저자들은 생후 4개월까지는 정상적인 발달과정을 보였으나 경련 후에 발생한 발달 지연과 무도증을 가진 13개월 glutaric aciduria type 1 환자 1례를 국내 최초로 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 박○○, 13개월, 여아

주 소 : 발달지연

출생력 : 환아는 재태 기간 40주에 제왕절개로 분만되었으며 출생시 특별한 이상소견은 없었다. 출생시 체중은 3.25 kg이며 산모의 병력이나 약물복용 기왕력 및 부모 양가계에 유전적 질환을 의심할 만한 병력은

접수 : 2002년 5월 2일, 승인 : 2002년 7월 6일
책임저자 : 유한욱, 울산의대 서울아산병원 소아과
Tel : 02)3010-3374 Fax : 02)473-3725
E-mail : hwyoo@www.amc.seoul.kr

없었다.

현병력 : 환아는 출생 후부터 생후 4개월까지는 목가누기, 웅얼이, 사회적 미소 등이 가능하고 발달 지연이 없이 정상적으로 자라오던 중 2차례의 전신 강직성 경련이 있는 후 점점 목가누기도 못하는 등 퇴행적으로 발달 지연을 보이고 무도증 양상의 운동을 보여 내원하였다.

진찰 소견 : 입원 당시 체온은 37.0℃, 혈압은 128/80 mmHg, 호흡수는 24회/분, 심박수 120회/분이었으며 신체 계측치는 체중 8.6 kg(3-10 백분위수), 신장 75.5 cm(25-50 백분위수), 두위 48.5 cm(>97 백분위수)이었다. 호흡음은 깨끗하며 나음은 없었고 심음은 규칙적이었고 심잡음도 없었다. 복부는 부드러웠고 장음은 잘 들렸으며 간, 비장, 신장 등은 촉지 되지 않았다. 사지에 결함은 없었으나 신경학적 검사상 전신 강직을 보이면서 무도증 양상의 운동을 보이고 있었고 심부건 반사는 사지에서 항진되어 있었으나 병적 반사는 없었다. 피부 소견상 청색증이나 곤봉지, 황달은 보이지 않았다(Fig. 1).

검사 소견 : 입원 당시 혈액 검사상 혈색소 12.4



Fig. 1. Patient's photography shows profound delay of gross motor development with macrocephaly.

g/dL, 백혈구 17,600 mm³(호중구 55%), 혈소판 310,000/mm³이었다. 소변 검사상 비중은 1.010이었고 pH 6.5이며 ketone(+++) 외에 특이 소견은 없었다. 전해질 검사상 Na 130 mEq/L, K 4.7 mEq/L, Cl 99 mEq/L이었으며 생화학 검사상에서는 특이 소견은 없었고 갑상선 기능 검사상도 정상이었다. 뇌파 검사상에서는 오른쪽 전두엽 부위에 예파가 관찰되었다. 근전도 검사와 신경전달 속도 검사에서는 말초신경병증이나 근육질환의 증거는 없었다. 혈액 아미노산 정량 분석상에서는 이상소견을 발견할 수가 없었고 10시간 이상 금식 후 시행한 소변 유기산 분석상에서는 glutaric acid 55 mOsm/mol Cr(정상 0-15), 3-hydroxyglutaric acid 54 mOsm/mol Cr(정상 0), 3-methylglutaric acid 45 mOsm/mol Cr(정상 2-16), 3-hydroxyisovaleric acid 128 mOsm/mol Cr(정상 2-20), 3-hydroxyisobutyric acid 257 mOsm/mol Cr로 측정되었다(Fig. 2).

방사선 소견 : 흉부 X선 검사 및 복부 초음파 검사에서도 이상 소견은 없었고 두부 자기 공명 검사상 두개안면 비율이 증가된 대두증 소견을 보였고 T2 image에서 양측 미상핵의 두부와 기저핵의 피각에 위축이 심하였고 T2 high signal intensity를 보였으며 양측 sylvian fissure가 넓어져 있었고 전체적인 수초화는 정상이었다(Fig. 3).

치료 및 경과 : 환아는 본원 소아과 외래에서 추적 관찰 중으로 저 tryptophan, 저 lysin 특수 분유 수유와 baclofen, riboflavin, carnitine을 투여하고 있으며 물리 치료를 병행하고 있다.

고 찰

Glutaric aciduria는 소아에서 진행성의 운동 이상증과 근긴장이상에 의해 특징 지워지는 퇴행성 뇌신경계 질환으로 Goodman 등에 의하여 최초로 기술되었다¹⁾. 유병률은 정확히 알려져 있지 않으나 30,000명당 1명 정도로 보고되고 있으며 남성과 여성의 유병률에는 차이가 없으며²⁾ 상염색체 열성으로 유전된다.

환아들의 조직(섬유아세포, 백혈구, 간, 신장, 뇌)에서 GCDH의 활성도는 정상치의 0-10% 정도로 다양하게 감소되어 있다. GCDH 감소의 정도는 증상의 정도와 항상 일치되지는 않는데 단백질 섭취의 정도와 동반되는 질환의 횡수와 정도가 병태생리에 있어

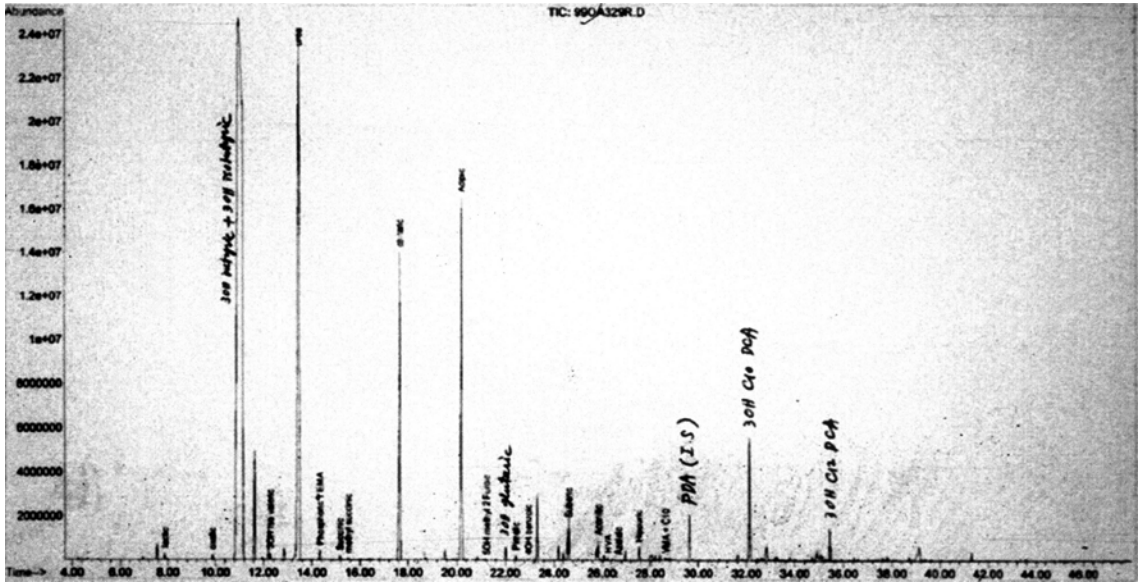


Fig. 2. Patient's urine organic acid analysis, which was done after fasting stress, shows markedly increased urinary excretion of glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid.

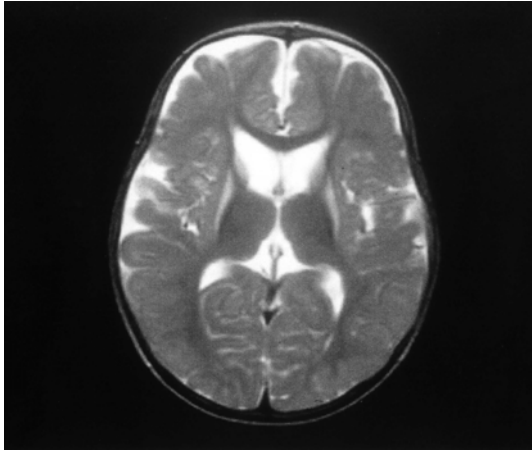


Fig. 3. Brain MR imaging shows frontotemporal atrophy with widening of Sylvian fissures, high signal intensity in atrophic caudate nucleus and putamen.

서 중요하기 때문이다.

본 질환이 선조체에 손상을 주는 이유는 확실히 밝혀지지 않았으나 몇 가지 원인이 고려되고 있다. Glutaric, glutaconic과 3-hydroxyglutaric acids가 γ -aminobutyric acid(GABA) 생성에 관여하는 glutamic acid decarboxylase(GAD)를 경쟁적으로 방해한다³⁾. Glutaric acid는 glutamate 수용체의 반복적인 재분극을 유발해서 synapse가 완료되기 전부터 신경

퇴행성 변화를 일으키며 kainic acid는 synapse가 완료된 후에 신경 퇴행성 변화를 유발한다. 또 다른 가능한 원인에는 tryptophan 대사의 중간 매개물인 quinolinic acid로 synapse가 완료된 후 신경독성을 유발할 수 있다⁴⁾.

임상적으로 출생시에 대두증이 흔하며 이로 인해 제왕절개술을 필요로 하는 경우가 많으며 보통 6개월이 되면 두위가 98 백분위수를 넘게 된다^{5,6)}. 이것은 조기 진단의 중요한 실마리가 된다. 그러나 뇌의 위축이 매우 심했던 일부의 환아에서는 대두증의 소견이 없을수도 있음이 알려졌다. 일반적으로 환아들은 대두증 유무에 상관 없이 신경학적 증상이 발병하기 전까지는 정상적인 발달 과정을 보이게 되며 초기의 신경학적 증상은 대개 2-37개월(평균 14개월)에 나타나게 된다. 신경학적 증상이 발병하기 전 환아는 근력저하, 보챔, 구토 등의 증상을 나타낼 수 있고 신경학적 증상은 주로 열과 동반되어 나타나는 감염에 의해서 진행되는 경우가 흔하다. 감염 이외의 발병위험인자로는 예방접종, 두부외상, 금식, 경련 등이 있을 수 있다. 급성 뇌병증의 증상으로는 기면, 혼수, 경련, 일시적인 뇌파상의 이상, 뇌척수액에서의 단백질상 등이며 급성 뇌증으로 부터의 회복은 천천히 또는 불완전하게 되기도 한다. 어떤 환아에서는 급성 뇌병증이 없이 점진적인 퇴행이 일어날 수도 있으나 강직성 뇌성마비와

발달지연의 최종 양상에는 차이가 없다. 사망은 주로 10세 이전에 일어나며 급성뇌병증이나 Reye-like episode 도중에 일어나게 된다고 보고되고 있다⁷⁻⁹⁾.

검사 소견에서 급성기를 제외하고는 혈청전해질이나 pH는 정상인 경우가 많고 산혈증, 저혈당증, 케톤혈증, 케톤뇨증, 고암모니아혈증, 간효소치의 상승 등의 소견이 나타날 수도 있다⁷⁻¹¹⁾. 소변 유기산 분석에서는 진단 당시에 보통 이상 소견이 발견되는 경우가 흔한데 다량의 glutaric acid, 소량의 3-hydroxyglutaric acid와 glutaconic acid가 검출 될 수 있다. Glutaric aciduria type 2, respiratory chain disorder, branched chain organic aciduria, riboflavin deficiency, valproate therapy 등의 여러 경우에서도 소변에서 glutaric acid가 증가될 수 있기 때문에 glutaric acid의 증가만으로는 본 질환을 진단할 수는 없다. 이런 이유로 3-hydroxyglutaric acid의 검출이 진단에 가장 특이한 검사소견이다. 어떤 환자에서는 소변의 glutaric acid가 정상이거나 단지 소량만이 증가되기도 한다. 혈액이나 뇌척수액에서도 glutaric acid 농도가 증가된 경우도 보고되었다⁷⁾. 혈액과 소변에서의 아미노산 분석은 일반적으로 정상이나 급성기엔 혈액의 2-aminoadipic acid 농도가 증가될 수 있고 소변에서는 glutamine, glutamic acid, saccharopine 등의 증가가 있을 수도 있다.

방사선학적으로는 백질에 증가된 signal intensity 가 나타나며 주로 피각과 미상핵에 특징적이며 전두 측두부의 위축, sylvian fissure 확장, 측뇌실의 확장의 소견을 나타낸다. 이러한 소견은 태아기에도 나타날 수 있고 첫번째 뇌병증시에 나타날 수도 있다^{6, 11-15)}.

병리학적으로는 피각과 미상핵에 뉴론의 소실이 나타나며 피각에 별아세포의 증가가 보고되었다¹⁶⁾. 또한 대뇌백질의 스폰지양 변성이 보이기도 한다. 대부분의 환자에서 간질질 세포, 신장의 근위 세뇨관, 심근의 지방변성이 관찰되었으며^{17, 18)} 이는 비특이적인 미토콘드리아 독성에 의한다고 생각된다.

본 질환의 만족스러운 치료는 없다. 더욱이 심한 뇌손상이 있는 경우는 치료 효과가 저조하지만 다음의 몇 가지 방법들이 일부 환자에서 치료 효과가 보고되고 있다. Tryptophan과 lysine이 적게 포함된 특수 분유 수유시 소변에서 나오는 glutaric acid의 양이 1/3 이하로 감소되었다고 보고되었으며^{1, 6, 7)} dehy-

drogenase의 coenzyme인 riboflavin(100-300 mg/일)의 사용시 임상증상의 호전된 경우도 소개되었다^{17, 20)}. GABA analog인 baclofen은 본 질환에서 기저핵의 GABA 농도가 감소되는 예가 있어서 사용되어지기 시작했으며 3명의 환자 중 2명의 환자에서 임상적 호전이 나타났¹⁹⁾. 또한 carnitine도 감소되어 있어 carnitine 사용이 시도되어 지기도 한다. 요약해서 본 질환의 치료는 신경 손상이 심하기 전 단백질제한, carnitine, riboflavin, baclofen 등의 치료와 급성뇌병증시의 보조적 치료로 수액치료, 혈당 조절, 산증과 전해질 교정 등을 적절히 시행해야만 임상적 호전을 기대할 수 있다^{5, 6)}.

요 약

저자들은 경련 발작후 퇴행성 발달 지연과 무도증 양상의 운동을 보이는 13개월 여아를 두부 자기공명 검사와 소변 유기산 검사를 이용하여 국내 최초로 glutaric aciduria type 1 1례로 진단하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC. Glutaric aciduria: a 'new' disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med* 1975;12: 12-21.
- 2) Kyllerman M, Steen G. Glutaric aciduria: A "common" metabolic disorder? *Arch Fr Pediatr* 1980;37:279.
- 3) Stokke O, Goodman SI, Moe PG. Inhibition of brain glutamate decarboxylase by glutamate, glutaconate, and β -hydroxyglutarate: Explanation of the symptoms in glutaric aciduria? *Clin Chim Acta* 1976;66:411-5.
- 4) Whetsell WO Jr, Schwarcz R. The organotypic tissue culture model of corticostriatal system used for examining amino acid neurotoxicity and its antagonism: Studies on kainic acid, quinolinic acid and (-)2-amino-7-phosphonoheptanoic acid. *J Neural Transm suppl* 1983;19:53-63.
- 5) Iafolla AK, Kahler SG. Megalencephaly in the neonatal period as the initial manifestation of glutaric aciduria type 1. *J Pediatr* 1989;114:1004-6.
- 6) Hoffman GF, Trefz FK, Barth PG, Bohles HJ, Biggemann B, Bremer HJ, et al. Glutaryl-CoA

- dehydrogenase deficiency : a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 1991;88:1194-203.
- 7) Floret D, Divry P, Digeon N, Monnet P. Glutaric aciduria type 1, 1 new case. *Arch Fr Pediatr* 1979;36:462-70.
 - 8) Brandt NJ, Brandt S, Christensen E, Gregersen N, Rasmussen K. Glutaric aciduria in progressive choreo-athetosis. *Clin Genet* 1978;13:77-80.
 - 9) Kyllerman M, Steen G. Intermittently progressive dyskinetic syndrome in glutaric aciduria. *Neuropediatrics* 1977;8:397-404.
 - 10) Dunger DB, Snodgrass GJ. Glutaric aciduria type 1 presenting with hypoglycemia. *J Inher Metab Dis* 1984;7:122-4.
 - 11) Yager JY, McClarty BM, Seshia SS. CT-scan findings in an infant with glutaric aciduria type 1. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:808-11.
 - 12) Hoffman GF, Trefz FK, Barth PG, Bohles HJ, Lehnert W, Christensen E, et al. Macrocephaly : an important indication for organic acid analysis. *J Inher Metab Dis* 1991;14:329-32.
 - 13) Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type 1 : a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* 1995;16:675-83.
 - 14) Leibel RL, Shih VE, Goodman SI, Bauman ML, McCabe ER, Zwerdling RG, et al. Glutaric aciduric acidemia : a metabolic disorder causing progressive choreoathetosis. *Neurology* 1980;30:1163-8.
 - 15) Osaka H, Kimura S, Nezu A, Yamazaki S, Saitoh K, Yamaguchi S, et al. Chronic subdural hematoma, as an initial manifestation of glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* 1993;15:125-7.
 - 16) Chow CW, Haan EA, Goodman SI, Anderson RM, Evans WA, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Neuropathology in glutaric acidemia type 1. *Acta Neuropathol* 1988;76:590-4.
 - 17) Bennett MJ, Marlow N, Pollitt RJ, Wales JK. Glutaric aciduria type 1 : Biochemical investigations and postmortem findings. *Eur J Pediatr* 1986;145:403-5.
 - 18) Bergman I, Finegold D, Gartner JCJr, Zitelli BJ, Claassen D, Scarano J, et al. Acute profound dystonia in infant with glutaric acidemia. *Pediatrics* 1989;83:228-34.
 - 19) Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Gron IH, Rasmussen K. Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). Experience with diet, riboflavin, and GABA analogue. *J Pediatr* 1979;94:669-73.
 - 20) Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, Batshaw ML. A case of glutaric acidemia type 1 : effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr* 1988;112:62-5.